

Endokrinologische Methoden als Möglichkeit
zur frühzeitigen Erfassung des Mamma-Carcinoms

Diss Erlangen
1983

von
Claus Heuschmid
aus
Lonssee

1983#160



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546202_0090

Aus der Klinik für Frauenheilkunde
mit Poliklinik und Hebammenschule
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. K. G. Ober

Endokrinologische Methoden als Möglichkeit zur frühzeitigen Erfassung des Mamma-Carcinoms

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von

Claus Heuschmid
aus
Lonsee

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. V. Becker

Referent: Prof. Dr. H. Becker

Korreferent: Prof. Dr. K.G. Ober

Tag der mündlichen Prüfung: 28.03.1983

Vorwort	S.	1
I Einleitung		
1. Mamma-Carcinom - ein Problemtumor	S.	2
2. Diagnostische Möglichkeiten	S.	3
II Arbeitsfeld und Vorgehensweise		
1. Charakterisierung der untersuchten Substanzen	S.	7
2. Materialgewinnung und Serenauswertung	S.	11
III Ergebnisse		
1. Einfache Datenerfassung und -ordnung	S.	13
2. Die Variablen -graphische Darstellung, Mittelwertsvergleich, Abhängigkeiten voneinander, multivariate Betrachtung	S.	21
3. Aussagekraft der Serenparameter bei den Untergruppen "Frauen vor der Menopause" - "Frauen in der Menopause"	S.	33
4. Die Serenparameter und die Variable "Alter" bei multivariater Betrachtung der Untergruppen	S.	37
IV Diskussion		
1. Allgemeine Voraussetzungen zur statistischen Wertung der Variablen	S.	40
2. Die Bedeutung der Variablen im Einzelnen	S.	42
V Zusammenfassung	S.	48
Literaturverzeichnis		
Danksagung		
Lebenslauf		



ENDOKRINOLOGISCHE METHODEN ALS MÖGLICHKEIT ZUR FRÜHZEITIGEN ERFASSUNG DES MAMMA-CARCINOMS

Vorwort

Die vorliegende Arbeit soll als Untereinheit einer größeren Studie verstanden werden, die zur Zeit im endokrinologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik Erlangen durchgeführt wird.

Im folgenden wird versucht zu ermitteln, ob bei Patientinnen, die eine operationsbedürftige Veränderung der Brust aufweisen, ein Zusammenhang des histologischen Befundes mit den jeweils erhobenen endokrinologischen Parametern Prolaktin und CEA angenommen werden kann.

Parallel zu der von mir durchgeführten Untersuchung ermittelte Frau cand. med. Brigitte Hornstein bei den gleichen Patientinnen die Serenwerte von AFP, Gesamt-HCG und beta-HCG. Querverbindungen zu dieser Arbeit bestehen in vielfältiger Weise, da zusätzlich untersucht werden sollte, ob alle fünf Parameter bei gleichzeitiger Betrachtung mehr Aussagekraft bezüglich der Diagnose "Mamma-Carcinom ja/nein" haben würden als die Parameter für sich alleine genommen.

I. Einleitung

1. Mamma-Carcinom - ein Problemtumor

a) Statistik und Prognose

Der Stellenwert, den das Mamma-Ca in der heutigen Medizin einnimmt, wird schon dadurch belegt, daß ihm in Westeuropa jeder 8. Krebstodesfall bei Frauen zuzurechnen ist. Untersuchungen, die 1974 von 160 000 an Mamma-Ca Operierten ausgingen und mit 15 000 Neuerkrankungen p.a. rechneten, sahen Brustkrebs als dritthäufigsten Tumor bei Frauen an (32); mit allgemein beobachteter zunehmender Morbidität (36) gilt er inzwischen als der häufigste in Westeuropa und Nordamerika (12).

Eine intensive Beschäftigung mit diesem Thema erscheint somit dringlich, insbesondere bei Betrachtung der Heilungsaussichten (5-Jahres-Überlebenszeit), die mit 60 % (36) erschreckend niedrig ist, schließt sie doch auch frühestmöglich (Stadium $T_1M_0N_0$) diagnostizierte Patientinnen ein, für die eine 5-Jahres-Überlebensrate von 75 % als erreichbar eingeschätzt wird (32). Andere Erhebungen in großen Mamma-Ca-Kollektiven sprechen gar nur von einer Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 35 - 40 % (12). Die Chance für Patientinnen mit Metastasen in den angegliederten Lymphbahnen, noch 10 Jahre nach Diagnosestellung am Leben zu sein, reduziert sich schließlich auf 20 % (12).

Für die Prognose haben weder der histologische Typ, noch die Tumorlokalisation, noch das Alter größere Bedeutung; wesentlich wird sie nur von der Tumorgroße und noch mehr von bereits erfolgter Metastasierung in das regionäre Lymphabflußgebiet beeinflusst (12).

Schätzungen gehen davon aus, daß 1 - 2 % aller Frauen zwischen 35 und 70 Jahren Brustkrebs bekommen (22); dies gilt aber nur für Europäerinnen; geographische und rassische Unterschiede sind feststellbar: Z.B. ist in Japan das Mamma-Ca weit seltener vorzufin-

den (1). Als Risikofaktoren für Frauen gelten u.a. Brustkrebs in der Familie, Kinderlosigkeit oder Fehlgeburten, präkanzeröse Mastopathie, fibrozystische Erkrankungen, späte Parität (älter als 35 Jahre), kurze (weniger als 4 Wochen) oder gar keine Stillzeit (22), u.a.m.

b) Therapeutische Möglichkeiten

Die verschiedenen histologischen Typen des Mamma-Ca's werden im folgenden nicht näher erläutert; sie spielen schon wegen der häufig anzutreffenden Mischform in Hinblick auf die Prognose wie auch auf therapeutische Konsequenzen kaum eine Rolle. In den letzten Jahren kristallisierte sich immer mehr heraus, daß Therapiemodifikationen wie stärkere Radikalisierung oder Vor- bzw. Nachbestrahlung des Operationsfeldes keine wesentlichen Verbesserungen der Heilungschancen der Carcinompatientinnen mit sich bringen konnten (22). Dasselbe gilt hier in Bezug auf das Auftreten von Rezidiven, die nur in zwei Dritteln der Fälle schon in den ersten 2 - 3 Jahren nach der Operation auftreten (32). Es muß festgestellt werden, daß von einer "besseren" Therapie kein Durchbruch in Bezug auf erfolgreiche Bekämpfung des Mamma-Ca's erwartet werden kann, was sich auch daraus ablesen läßt, daß die Behandlungsergebnisse seit mehreren Jahrzehnten relativ konstant sind (12). Eine effektive Frühdiagnose erscheint umso dringlicher.

2. Diagnostische Möglichkeiten

a) Inspektion und Palpation

Die Effizienz der Frühdiagnose erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt ungenügend; ist doch schon beim

"klinischen Frühfall ohne tastbare Metastasen" bei 20 - 35 % der Patientinnen mit okkulten Metastasen zu rechnen (36). Dennoch ergibt sich aus dem Faktum, daß 60 - 70 % der Patientinnen erst dann zur Aufnahme gelangen, wenn bereits Achsellymphknoten befallen sind (22), daß Inspektion und Palpation nicht ausreichend genutzt werden. Die Warnzeichen für Mamma-Ca sind bekannt: Bei der Inspektion ist auf Änderungen der Größe, der Form und der Beweglichkeit der Brüste, wie auch auf Veränderungen der Mamillenhöhe und das Auftreten eingezogener Brustwarzen zu achten; Hauteinziehungen, Apfelsinenhaut oder entzündliche Veränderungen geben wichtige Hinweise (32).

Für die Palpation gelten als Warnzeichen vor allem ein tastbarer Tumor (oft hart, nicht scharf abgrenzbar und anfangs schmerzlos), das Plateau-Phänomen, vergrößerte Lymphknoten und pathologische Sekretion (32).

Da bis vor wenigen Jahren mehr als 90 % der Frauen mit Mamma-Carcinom den Arzt aufsuchten, weil sie selbst Veränderungen in ihrer Brust bemerkten (1), muß die ärztliche Vorsorgeuntersuchung also zweierlei leisten: Sie dient einerseits der Unterrichtung zur Selbstbeobachtung und andererseits zur diagnostischen Abklärung der oben geschilderten Warnzeichen.

Nur in etwa der Hälfte der Fälle ist es möglich, ein bestehendes Mamma-Ca mit Hilfe der Palpation als solches zu diagnostizieren (12); auch die klinisch so bedeutsamen Hauterscheinungen geben für sich noch nicht mehr als einen Hinweis.

b) Apparative Diagnostik

Zur Abklärung verdächtiger Befunde muß die apparative Diagnostik eingesetzt werden. Für sämtliche Methoden der diagnostischen Absicherung von suspekten Befunden gilt aber, daß sie als Mittel der Früherkennung zum

gegenwärtigen Zeitpunkt nicht oder nur in beschränktem Maße benutzt werden können. Dies gilt für die Mammographie, die kosten-, personalintensiv und aufwendig ist, für die wenig Sicherheit bietende Thermographie und die Szintigraphie, für die Sonographie und erst recht für die invasiven Methoden. Außerdem ist ihnen allen gemeinsam, daß sie erst ab einer bestimmten Tumorgroße - im günstigen Fall ab 1 cm Durchmesser - das Carcinom erfassen können (12).

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird als optimale Form der Frühdiagnostik die Kombination klinischer, röntgenologischer und thermographischer Methoden eingeschätzt, die bei spezieller Indikation durch Zusatzmethoden ergänzt werden. So soll eine Trefferquote erreicht werden, die eine Heilungsquote von mehr als 80 % ermöglicht (12). Schon aufgrund des Kostenfaktors ist dieses Vorgehen nur bei Vorliegen eines konkreten Krebsverdachts oder bei ausgewählten Kollektiven möglich.

c) Serologische Methoden

Eine Möglichkeit, dem oben beschriebenen Dilemma zu entgehen, könnte die Anwendung von Labormethoden bieten. Sie haben den Vorteil, kostengünstig, nicht belastend für die Patienten und geeignet für Reihenuntersuchungen zu sein.

Trotz mannigfaltiger Versuche lassen sie sich jedoch bis heute noch nicht für das Mamma-Carcinom-Screening einsetzen. Beschrieben worden sind Tests, in denen von vermehrten Stereoiden im Urin, vom erniedrigten Ätiocholanolonespiegel, von erhöhten 17-Hydroxycorticostereoiden, vom erniedrigten Östriolquotienten oder von einem erhöhten Level der proteingebundenen Fucose auf Mamma-Carcinom Rückschlüsse gezogen wurden.

Auch die sogenannten "Tumor-Marker" (CEA, AFP, HCG, SP₁ und SP₃) wurden ebenso wie Prolaktin in Untersuchungen einbezogen. Das Ergebnis der noch anhaltenden Bemühungen dürfte bekannt sein: Eine allgemein anerkannte serologische oder blutchemische Untersuchung, die tumorspezifisch ist, gibt es noch nicht. Fälle, in denen aus Serumwerten auf Mamma-Carcinom geschlossen werden konnte, waren allermeistens im Staging soweit fortgeschritten, daß der Krebs genauso gut mit Hilfe anderer Methoden als gegeben erkannt wurde.

II. Arbeitsfeld und Vorgehensweise

1. Charakterisierung der untersuchten Substanzen

a) Prolaktin

Prolaktin (Synonyma: LTH, Laktationshormon) ist seit etwa fünf Jahrzehnten bekannt. Es ist ein einkettiges Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 22000, das strukturell dem Wachstumshormon ähnelt und wie dieses im Hypophysen-Vorderlappen gebildet wird.

Prolaktin ist in erster Linie für die Entwicklung der Brustdrüse und für die Laktation verantwortlich. Seine proliferierende Wirkung entfaltet es in enger Korrelation mit den Sexualstereoiden; insbesondere mit den Östrogenen. Eine Wirkung auf die Hoden und die Osmoregulation - letztere ist bei Fröschen und Fischen gesichert - wird zur Zeit noch diskutiert (11).

Die radiologische Bestimmung von Prolaktin ist seit 1971 möglich (19). Mittels dieser Meßmethode konnte u.a. nachgewiesen werden, daß es in Pulswellen von 1 - 2 min. Abstand von der Hypophyse abgegeben wird (25). Die Halbwertszeit von Prolaktin im Blut beträgt nur etwa 10 - 15 min. (11); mit einer großen Streuung des Prolaktin-Blutspiegel-Wertes bei ein und derselben Person ist zu rechnen, da auch eine Abhängigkeit vom Zyklus besteht (23). Frauen in der Menopause weisen einen niedrigeren Prolaktinspiegel auf als vor der Menopause; in Abhängigkeit von der Labormethode wird jedoch für beide Gruppen ein Serumwert von 5 - 10 ng/ml als physiologisch angesehen (23).

Eine gesteigerte Prolaktinsekretion findet während der Schwangerschaft statt, der hohe Spiegel bewirkt unmittelbar post partum durch den plötzlichen Wegfall

des bis dahin inhibitorisch wirkenden hohen Östrogen-spiegels die Laktation (11).

Es besteht eine große Anzahl von physiologischen und medikamentösen Möglichkeiten, die Prolaktinsekretion zu hemmen oder zu stimulieren (Näheres hierzu: 10; 21; 40); als Hauptmechanismus der physiologischen Hemmung wurde die Freisetzung von Prolactin-Inhibiting-Factor (= PIF, wahrscheinlich identisch mit Dopamin) aus dem Hypothalamus erkannt (40). Ein PRH, das für die Sekretionssteuerung nur von untergeordneter Bedeutung ist, wurde in seiner Struktur noch nicht aufgeklärt und soll wie PIF vom Hypothalamus ausgeschüttet werden. Sicher ist bis dato nur, daß PRH nicht mit TRH, welches stark die Prolaktinsekretion fördert, identisch ist (18).

Der Zusammenhang zwischen Hyperprolaktinämie und Zyklus- und Fertilitätsstörungen ist bekannt; als Hauptindikation für die Prolaktinbestimmung gilt somit auch die ätiologische Abklärung primärer und sekundärer Amenorrhöen (41). Ursachen der Hyperprolaktinämie sind in der Mehrzahl dabei in Tumoren (Adenome der Hypophyse), in Medikamenten und in subklinischem Hypothyreoidismus zu suchen (18).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit interessiert die Rolle von Prolaktin beim Mamma-Carcinom. Etliche Untersuchungen der letzten Jahre befaßten sich mit diesem Thema (2, 28, 38), wobei u.a. von der These ausgegangen wurde, daß bestimmte Arten von Brustkrebs Prolaktin-Rezeptoren besitzen (33).

Insgesamt muß man feststellen, daß Berichte über die Rolle und den Einfluß von Prolaktin bei Brustkrebs sich teilweise widersprechen. Während einige Studien höhere Prolaktin-Serumkonzentrationen bei Mamma-Carcinom-Trägerinnen vorfanden, als bei gesunden Probandinnen (4), konnte dies in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden (6). Ein höherer Serum-Prolaktin-Spiegel bei Verwandten von Mamma-Carcinom-Patien-

tinnen ist ebenfalls beschrieben worden (7).

Die o.g. kontroversen Erkenntnisse müssen wohl auf laborbedingte Gegebenheiten und eine Reihe von physiologischen und pathologischen Ursachen zurückgeführt werden; Faktoren wie Stress, Uhrzeit, Medikamente etc., waren nur in wenigen Studien berücksichtigt worden. Die Bedingungen für den Prolaktintest waren somit oft zu uneinheitlich, um die erzielten Ergebnisse untereinander vergleichen zu können.

b) CEA

Carcinoma-Embryonic-Antigen (CEA) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 200000 und besteht zu 45 % aus Aminosäuren und zu 55 % aus Kohlehydraten. Isoliert wurde es erstmals von Gold und Freedman aus Adenocarcinomen des Colons (14); die beiden Wissenschaftler konnten CEA auch später im Darm, in der Leber und im Pankreas 2 - 6 Monate alter menschlicher Embryonen bzw. Feten nachweisen (13, 14). CEA stellt somit wie auch AFP eines der "fetalen Antigene" dar.

1972 wurde erkannt, daß Tumorzellen wahrscheinlich in ihrer Membran CEA synthetisieren (16); dies gilt vor allem bei Tumoren entodermaler Herkunft. Die Brust, ein aus dem Ektoderm stammendes Organ, kann jedoch bei maligner Entartung auch durch erhöhte CEA-Spiegel im Serum gekennzeichnet sein (8). Die RIA-Meßmethode wurde inzwischen so sehr verbessert, daß auch im Serum gesunder Personen CEA nachgewiesen werden kann (27).

Die CEA-Bestimmung wird zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausschließlich im Zusammenhang mit Tumoren durchgeführt (15). Sie dient neben ihrer Aufgabe als additive Diagnosemaßnahme im wesentlichen als Erfolgskontrolle therapeutischer Maßnahmen bei bekanntem Tumor. Zu diesem

Zweck wird vor Beginn der Therapie (Radio- oder Chemotherapie) (9) bzw. chirurgischer Eingriff (37)) der CEA-Spiegel bestimmt; nach erfolgter Therapie wird mehrmals in zeitlichen Abständen eine Nachkontrolle durchgeführt. Ist ein vorher erhöhter CEA-Spiegel nicht abgefallen oder findet sich ein erneuter Anstieg, gilt dies als ein Indikator für eine unbefriedigende Therapie bzw. für ein Rezidiv (17). Eine Korrelation zwischen hohen CEA-Werten und versteckten Metastasen zeichnet sich ab (30). Von vielen Autoren wird jedoch darauf hingewiesen, daß CEA als alleiniger Parameter für das Aufdecken von Metastasen oder Rezidiven ungenügend ist (30). Versuche, dieses Dilemma zu beheben, hatten bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wenig Erfolg (29). So beschränken sich heute die meisten Untersucher darauf, CEA (oft in Verbindung mit HCG) zur Beobachtung von Verlauf und Prognose bei metastasierenden Carcinomfällen zu benutzen, da sichergestellt werden konnte, daß mit fortschreitender Ausbreitung z.B. von Brustkrebs der CEA-Serumspiegel steigt (39).

Als Screening-Methode verspricht die alleinige Messung von CEA aus o.g. Gründen wenig Erfolg; so findet man bei Brustkrebs im Stadium T_1 und T_2 noch 77 % aller CEA-Werte im Normalbereich (34). Eine weitere Schwierigkeit in der Wertung eines erhöhten CEA-Spiegels ergibt sich dadurch, daß dieser auch bei nicht-malignen Erkrankungen, wie z.B. bei Lungenemphysem oder Lebercirrhose, vorgefunden werden kann (35). Ebenso weisen starke Raucherinnen (mehr als 1 Packung Zigaretten pro Tag seit mehr als 10 Jahren) einen erhöhten CEA-Spiegel im Blut auf (35).

Die Normalwerte des CEA-Spiegels im Serum sind abhängig vom verwendeten RIA-Kit; da noch kein internationaler Standard existiert, können zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Referenzwerte angegeben werden.

2. Materialgewinnung und Serenauswertung

a) Materialgewinnung

Im Zeitraum von Februar 1979 bis August 1979 befanden sich 222 Patientinnen zur stationären Aufnahme in der Frauenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg (Leiter: Prof. Dr. K.G. Ober); sie hatten als gemeinsames Merkmal "klinisch verdächtiger Brustbefund - Verdacht auf Mamma-Carcinom". Die Diagnose war nicht unbedingt Grund für die Aufnahme gewesen. Den Frauen wurde einmalig venöses Blut entnommen und daraus Serum gewonnen, das tiefgekühlt im endokrinologischen Labor (Leiter: Prof. H. Becker) der Klinik verwahrt wurde.

Der klinisch verdächtige Befund führte in 200 Fällen zu einer histologischen Abklärung, in 22 Fällen wurde kein histologischer Befund erhoben.

Die gesammelten Seren wurden auf ihren jeweiligen Gehalt an Prolaktin und CEA (Heuschmid) bzw. an AFP, HCG und beta-HCG (Hornstein) bestimmt.

b) Methodik der Serenauswertung

Mittels der Radio-Immuno-Assay (= RIA)-Methode wurde jeweils eine Doppelbestimmung der Patientenserum auf die Höhe des Prolaktin- bzw. CEA-Gehaltes durchgeführt. Zur Verwendung gelangten die RIA-Bestecke der Firma Sorin Biomedica S.p.A., Saluggia, Italien.

Das den Messungen zugrundeliegende Prinzip ist bei beiden Parametern nahezu identisch; es wird im folgenden kurz für die Bestimmung von CEA geschildert - unterschiedliche Vorgehensweise bei der Bestimmung von Prolaktin befinden sich in Klammern. In beiden Fällen beruht die Arbeitsweise auf einer Doppelantikörper-

Methode; der erste (radioaktiv markierte) Antikörper konkurriert mit dem zweiten, an aktivierte Cellulose ("Immunsorbent") gebundenen, um das sich im Patientenserum befindliche Antigen.

1. Schritt: Präinkubation des Patientenserums für 20 - 24 Stunden bei Raumtemperatur (entfällt bei Prolaktin).

2. Schritt: Inkubation des Serums mit radioaktiv markiertem Anti-Serum für 20 - 24 (Prol.: 16-24) Stunden bei Raumtemperatur.

3. Schritt: Inkubation des Gemisches für 4 (Prol.: 1-2) Stunden mit dem an aktivierte Cellulose gebundenen zweiten Antikörper bei Raumtemperatur unter Rotieren.

4. Schritt: Zentrifugation der Suspension bei Raumtemperatur und Messung der Radioaktivität im Präzipitat.

Als endgültiger Meßwert galt der Mittelwert der jeweils doppelt bestimmten Serum-Konzentration an Prolaktin bzw. CEA.

Bei jeder Meßreihe liefen Pool-Seren mit; methodische Fehler wurden damit unter Kontrolle gehalten. Die Zuverlässigkeitskriterien Richtigkeit und Präzision waren durch Wiederfindungstest und intra- und inter-assay gesichert. Die untere Nachweisgrenze, gegeben durch die Menge an Prolaktin bzw. CEA, die einen Abfall von 5 % der Anfangsbindungskapazität bewirkt, limitiert die Empfindlichkeit. Bei Prolaktin war sie $0,4 \pm 0,1$ ng/ml, bei CEA $2,5 \pm 0,5$ ng/ml. Der verwendete Standard bei Prolaktin war MRC 71/222 (1 ng NIH-V-L-S Nr. 1 = 40 μ E MRC 71/222). Für CEA ist kein internationaler Standard vorhanden; ein Referenzwert existiert demzufolge nicht.

Als Normalwerte wurden vom endokrinologischen Labor vorgegeben:

- für Prolaktin : 4 - 9,0 ng/ml
- für CEA : alle Werte kleiner/gleich 10 ng/ml.

III. Ergebnisse

1. Einfache Datenerfassung und -ordnung

Die bei den einzelnen Patientinnen erfaßten Daten wurden zunächst auf Erhebungsbögen (s. Abb. 1) übertragen. Die darin aufgenommenen Parameter waren im einzelnen:

- Laufende Nummer zur Kennzeichnung der betreffenden Patientin
- V_1 - Alter
- V_2 - Menopause ja/nein, um eine Abhängigkeit von Prolaktin von der Menopause zu überprüfen
- V_3, V_4 - Histologischer Befund, eingetragen anhand eines in der Erlanger Universitäts-Frauenklinik erstellten Histologie-Schlüssels (s. Abb. 2). Zwei verschiedene Diagnosen konnten gleichzeitig vermerkt werden, da in den Krankenberichten öfters "gemischte Befunde" auftauchten
- V_5 - Falls Tumorpatient:
Metastasen ja/ nicht bekannt
- V_6 - Tumor : jetzt (früher nicht)/ früher (jetzt nicht)/ Rezidiv/ nein
- $V_7 - V_{11}$ - Serumspiegel-Werte von Prolaktin, CEA, AFP, HCG und beta-HCG in nanogramm pro Milliliter (ng/ml).

Die Daten wurden auf Lochkarten übertragen und die oben beschriebenen Parameter als Variable $V_1 - V_{11}$ bezeichnet. 10 der 222 Erhebungsbögen konnten für Berechnungen nicht berücksichtigt werden, was darauf zurückzuführen war, daß bei 5 der Patientinnen nicht alle der 5 Serenwerte bestimmt worden waren, bei 4 Patientinnen der jeweilige histologische Befund nicht mehr zu eruieren war, und von einer Patientin die Krankengeschichte fehlte. Da zum Zeitpunkt der Seren-

Erhebungsbogen

(Dr. Becker, K. Heuschmid, B. Hornstein, UFK)

	1fd. Nr.		3
Alter			5
Menopause	1=ja, 8=nein		6
Histologie (nach Schlüssel)			8
Histologie (nach Schlüssel)			10
Falls Tu.-Patient: Metastasen:	1=ja, 8=nicht bekannt		11
Tu.-Patient:	1=ja, jetzt (früher nicht), 2=früher (jetzt nicht) 3=Rezidiv, 8=nein (nicht bekannt)		12
Prolaktin			16
CEA			20
AFP			24
HCG			28
β-HCG			32

Abbildung 1 :

Histologie-Schlüssel

=====

- 00 Nicht histologisch untersucht
- 01 Normale Mamma (unauffälliger Befund)
- 02 Mamma lactans (Persistenz)
- 03 Mastitis (akut, subakut, chronisch); Abszeß
- 04 Nekrose
- 05 Granulom (granulierende Entzündung)
- 06 Narbe
- 07 Tuberkulose
- 09 Sonstige

- 10 Lipom
- 11 Fibroadenom
- 12 Papillom
- 13 Adenom (Mamillenadenom)
- 14 Fibrose
- 15 Mastopathia fibrosa cystica - I^o
- 16 Mastopathia fibrosa cystica - II^o
- 17 Papillomatose
- 18 Sclerosing adenositis
- 19 Sonstige gutartige Tumoren

- 20 Proliferierende Mastopathie - III^o
- 21 Proliferierende Papillomatose
- 22 Lobuläres Carcinoma in situ (clis)
- 23 Intraductales Carcinoma in situ (cis)
- 24 Riesen-Fibroadenom (Cystosarcoma phylloides)
- 25 Obliterierende Mastopathie
- 26 Narbenstern
- 29 Sonstige

- 30 Solides Carcinom (scirrhös, medullär)
- 31 Intraductales Carcinom (Milchgangskrebs, infiltrierend)
- 32 Paget Carcinom
- 33 Papilläres Carcinom
- 34 Adenocarcinom
- 35 Gallertcarcinom
- 36 Infiltrierendes lobuläres Carcinom
- 37 Plattenepithelcarcinom
- 39 Sonstige

- 40 Metastase eines Mamma-Carcinoms
- 41 Metastase eines extramammären Carcinoms
- 42 Sarkom
- 43 Maligne Systemerkrankung (Melanom)
- 49 Sonstige maligne Erkrankungen
- 51 Solitäre Cyste ohne sonstige Pathologie

Abbildung 2 :

auswertung alle untersuchten Frauen bereits entlassen waren, konnte erforderliches Serum nicht nochmals gewonnen werden.

Die 212 verbliebenen Erhebungsbögen wurden auf der Rechenanlage TR 440 des RRZE (Regionales Rechen-Zentrum Erlangen der Universität Erlangen-Nürnberg) ausgewertet.

Ergebnis der primären Auszählung:

Das Mamma-Carcinom (MCA)-Kollektiv umfaßte 76 Patientinnen, von denen 72 erstmals Erkrankte darstellten und 4 Rezidive aufwiesen. Metastasen ließen sich bei 30 Patientinnen nachweisen. Von den 76 Frauen waren 53 (69,7 %) in der Menopause.

Die Gruppe der Frauen, bei denen histologisch kein Carcinom der Brust (KCA) nachgewiesen werden konnte, wurde durch 136 Personen repräsentiert, von denen 8 früher einen bösartigen Brusttumor gehabt hatten. 39 (28,7 %) der 136 Frauen befanden sich in der Menopause.

Das Alter aller Patientinnen reichte von 17 bis 83 Jahren (Mittelwert 46,5; Median 46,2; Schiefe - 0,09).

Von den 212 Patientinnen waren 190 biopsiert worden; 88 von diesen waren mit jeweils zwei nicht identischen histologischen Daten vertreten (2 verschiedene oder 2 gemischte Diagnosen). Histologisch wurden 31 verschiedene (inklusive "keine Histologie erhoben") Diagnosen gestellt; die häufigsten (größer/gleich 10 Fälle pro Diagnose) waren:

- n= 49 Mastopathia fibrosa cystica I^o
- n= 33 Fibrose
- n= 32 Fibroadenom
- n= 25 Mamma-Ca und Metastasen
- n= 23 Solides Ca (scirrhus, medullär)
- n= 23 Intraductales Ca
- n= 22 Keine Histologie erhoben
- n= 13 Cis bzw. Clis
- n= 11 Normale Mamma (unauffälliger Befund).

Die Zahl der Mamma-Carcinom-Diagnosen (einschließlich Cis und Clis) übersteigt schon in dieser unvollständigen Auflistung mit 84 Fällen die Größe des MCA-Kollektives (76 Patientinnen): dies ist auf Zweifach-Belegung des histologischen Befundes zurückzuführen.

In der Folge erwies es sich als notwendig, 6 der 212 Patientinnen aus dem weiteren Untersuchungsgang zu eliminieren (1 Patientin mit Mikroadenom der Hypophyse, 2 Patientinnen mit malignem Melanom, 3 zum Zeitpunkt der Blutentnahme schwangere Patientinnen).

Das Gesamtkollektiv umfaßte nun noch 206 Patientinnen. Die Fülle der verschiedenen Diagnosen in Verbindung mit bei der Histologie oft sehr kleinen Einzelkollektiven ließ es ratsam erscheinen, zu simplifizieren. Anhand des histologischen Befundes wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe I : MCA (Mamma-Ca histologisch verifiziert)
- Gruppe II : KCA (histologisch kein Carcinom nachgewiesen)
- Gruppe III : OH (kein histologischer Befund erhoben).

Eine weitere Unterteilung des Gesamtkollektives wäre wohl erst bei einer größeren Anzahl der untersuchten Patientinnen sinnvoll.

Die 22 Patientinnen, bei denen kein histologischer Befund erhoben worden war, wurden in die folgenden statistischen Erhebungen nicht weiter einbezogen. Dieses Kollektiv setzte sich einerseits aus Frauen zusammen, die die Durchführung einer Histologie ablehnten, und andererseits aus Frauen, bei denen der klinische Befund die Diagnose "Brustkrebs" äußerst unwahrscheinlich machte und deshalb vom behandelnden Arzt auf eine Biopsie verzichtet wurde. Als Kontrollkollektiv "Gesunde Patientinnen" konnten sie jedoch keinesfalls gelten, da ja alle Frauen klinisch einen pathologischen

Brustbefund boten. Ihre geringe Anzahl hätte zudem statistisch relevante Schlüsse zumindest schwierig gestaltet.

In Tabelle I (s.S.20) sind Ergebnisse für die Diagnosen "Kein Carcinom" (KCA) und "Mamma-Carcinom" (MCA) in Bezug auf die drei Variablen, Alter, Prolaktin und CEA aufgeführt. Es handelt sich hierbei um eine einfache Datenbeschreibung, ermittelt mit dem Programm PO20 aus dem Statistik-Programmpaket STATSYS (Werte für AFP, HCG und beta-HCG bei Hornstein).

Mittels des STATSYS-Programmes PO56 wurde daraufhin auf der Basis der sechs Parameter Alter, Prolaktin, CEA, HCG und beta-HCG eine Diskriminanzanalyse für die beiden Gruppen KCA und MCA durchgeführt; es wurde hierbei die folgende Klassifikationsmatrix ausgedruckt:

Tatsächliche Gruppe:	KCA (n=110)	MCA (n=74)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung:				
KCA	84	18	102	76
MCA	26	56	82	76

Summe	110	74	184	
=====				

In jeweils 76 % der Fälle wurde somit mittels des Programmes anhand des Alters und der jeweils 5 Serenwerte die richtige Diagnose KCA bzw. MCA gestellt. Die Korrektheit der Klassifikationsmatrix mußte jedoch in Zweifel gezogen werden, da im Programm für ihre Erstellung eine Normalverteilung vorausgesetzt wurde. Diese war zumindest stark anzuzweifeln, wie aus den relativ

hohen Schiefe-Indices in Tabelle I abzuschätzen war. Es wurden folglich Histogramme der sechs Variablen angefertigt, die eine logarithmische Skala für die Serenwerte nahelegten.

Tabelle I : Mittelwert, Schiefe, Minimalwert und Maximalwert der Variablen
Alter, Prolaktin und CEA.

	Mittelwert	Schiefe	Minimalwert	Maximalwert
Alter	KCA	41,1	0,24	17,0
	MCA	56,1	-0,29	28,0
Prolaktin	KCA	9,2	1,73	1,9
	MCA	7,9	3,20	1,6
CEA	KCA	9,8	2,17	5,0
	MCA	16,6	7,90	5,0

Gruppen: KCA (Kein Tumor festgestellt; n = 110)

MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom; n = 74)

Schiefe: Maß für die Abweichung des Häufigkeitsmaximums der jeweiligen Verteilung von ihrem Mittelwert.

2. Die Variablen - graphische Darstellung, Mittelwerts-
vergleich, Abhängigkeiten voneinander, multivariate
Betrachtung

Um eine angenäherte Normalverteilung der Serenparameter zu erreichen, wurden sie einer Logarithmierung zur Basis "e" (natürlicher Logarithmus) unterworfen (s. Tab. II). So wurde die Voraussetzung für weitere Rechenoperationen geschaffen. In der Folge wurde nur noch mit den transformierten Daten gerechnet. Die Variable "Alter" mußte nicht einer Veränderung der Rohdaten ausgesetzt werden, da diese schon im nicht-logarithmierten Zustand eine angenäherte Normalverteilung ersehen ließen (s. Abb. 3).

Getrennt nach Kollektiven wurden daraufhin zur graphischen Darstellung der Verteilung der einzelnen Variablen sogenannte "strips" (Akronym für Strichdiagrammplots) erstellt. Diese entsprechen in ihrer Aussage Histogrammen mit Intervallbreiten analog der Genauigkeit der Erhebung eines Meßwertes. Die Strips sind in der vorliegenden Arbeit für die Variablen Alter, Prolaktin und CEA auf den Abbildungen 3 - 5 zu finden; entsprechende Abbildungen für AFP und HCG finden sich bei Hornstein. Die transformierten Serenwerte von Prolaktin und CEA zeigen im Vergleich zu den nicht-logarithmierten Serenwerten eine stärkere Annäherung an eine Normalverteilung.

Mittelwertsvergleiche sollten aufzeigen, ob statistisch gesicherte Unterschiede der Mittelwerte der Variablen bei den Gruppen KCA (kein Carcinom festgestellt) und MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom) vorhanden waren. Zu diesem Zweck wurde für jede Variable einzeln eine Varianzanalyse durchgeführt. Dies entspricht, da nur 2 Gruppen eingingen, dem unverbundenen t-Test. Als Maß für die statistische Unterscheidungs-fähigkeit wurde für jeden Parameter ein F-Wert gebildet;

je höher der F-Wert, desto besser war die Unterscheidungsfähigkeit. Die Prüfgröße F für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit betrug bei der vorliegenden Arbeit bei 1 und 183 Freiheitsgraden $F = 3,89$. Bei einem F-Wert, der kleiner als 3,89 war, konnte folglich die Null-Hypothese nicht mehr verworfen werden, das heißt, ein Unterschied der Mittelwerte der Variablen beider Gruppen konnte auf dem 5 %-Signifikanzniveau nicht angenommen werden. Eine Zusammenstellung der Mittelwertvergleiche bei den Variablen Alter, Prolaktin und CEA befindet sich in Tabelle II; ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte kann bei allen drei Parametern festgestellt werden.

Die Fragestellung, ob die Parameter untereinander signifikante Korrelationen erkennen lassen, wurde im nächsten Schritt zuerst für die Gruppen KCA und MCA getrennt und dann gemeinsam untersucht. Die Ergebnisse sind in den Tabellen III, IV und V dokumentiert. Es zeigte sich, daß in der Gruppe MCA keine Korrelationen feststellbar waren, in dem KCA-Kollektiv eine Signifikanz Alter/Prolaktin auf dem 1 %-Niveau zu verzeichnen war, während bei den Gruppen KCA und MCA gemeinsam signifikante Korrelationen für Alter/Prolaktin auf dem 1 %-Niveau und für Alter/CEA und CEA/HCG auf dem 5 %-Niveau festgestellt werden konnten.

Tabelle II : Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimalwert, Maximalwert und F-Wert der Variablen Alter, ln (Prolaktin) und ln (CEA).

	Mittelwert	Standard-abw.	Median	Minimalwert	Maximalwert	F-Wert	Signifikantniveau
Alter							
KCA	41,1	14,5	41,0	17,0	74,0		
MCA	56,1	11,4	56,0	28,0	83,0	7,89	5 %
ln(Prolaktin)							
KCA	2,1	0,6	2,1	0,6	3,5		
MCA	1,8	0,6	1,7	0,5	3,8	5,82	5 %
ln (CEA)							
KCA	2,2	0,4	2,1	1,6	3,5		
MCA	2,4	0,7	2,3	1,6	5,8	4,43	5 %

Gruppen: KCA (kein Tumor festgestellt; n = 110)

MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom; n = 74)

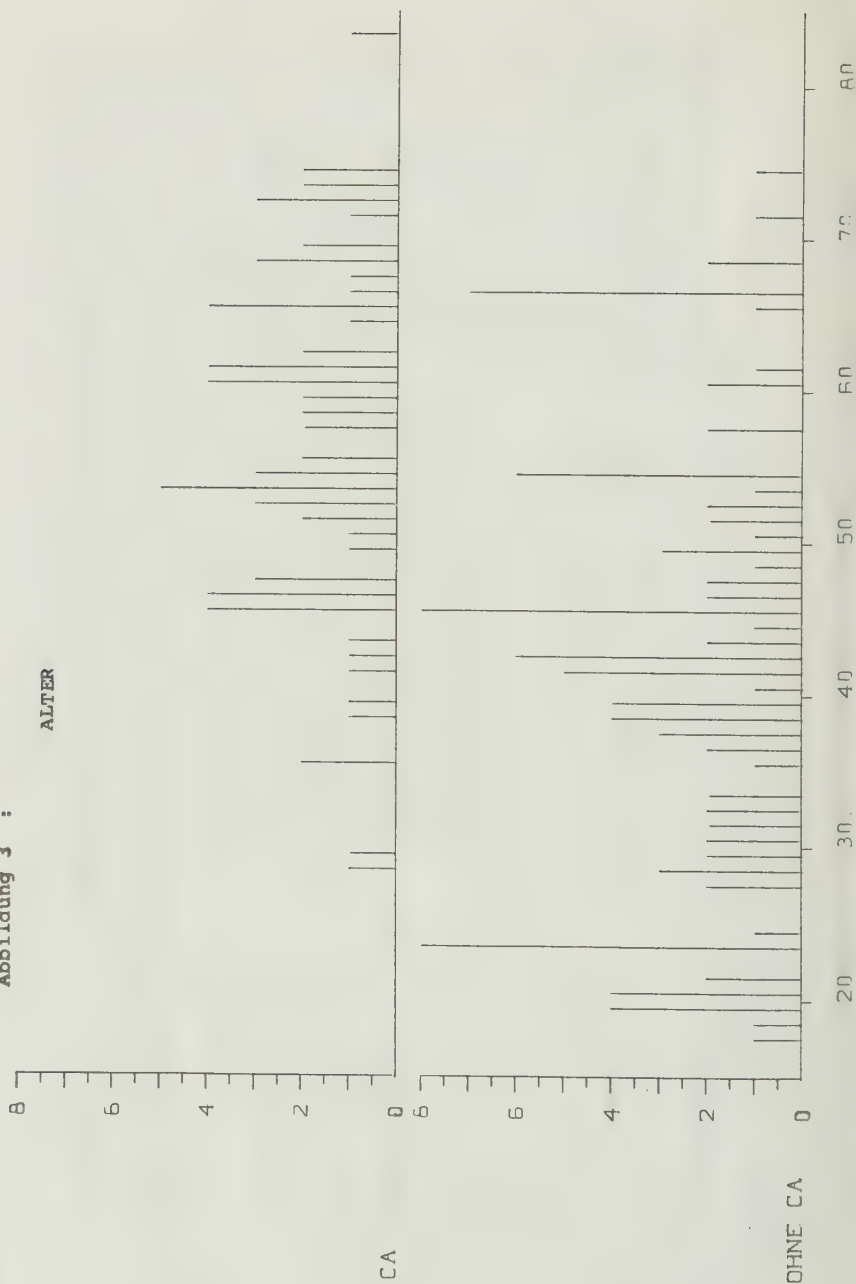
Prüfgröße F für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit bei 1 und 183 Freiheitsgraden: F = 3,89.

ALTER

GRUPPE

Abbildung 3 :

ALTER

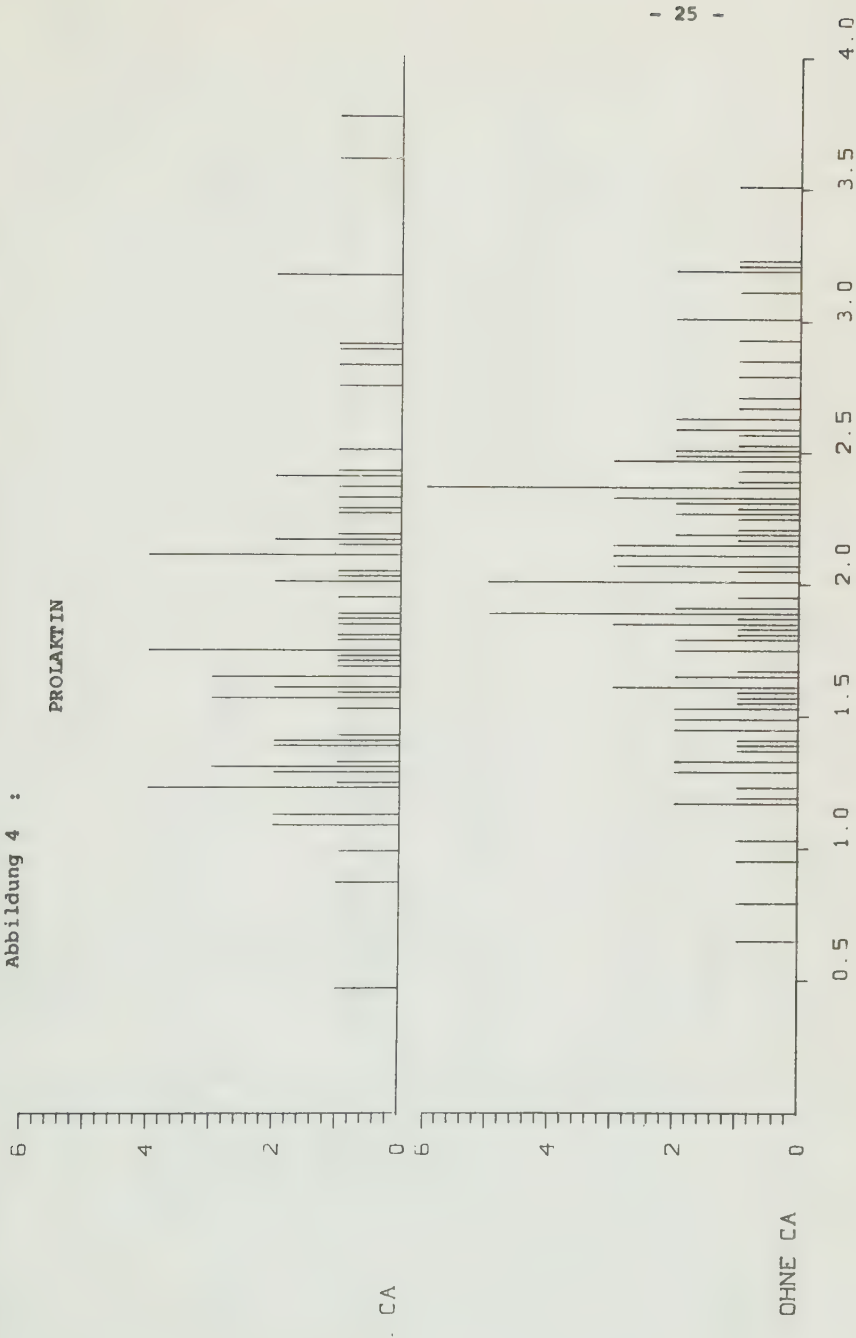


PROLAKTIN

GRUPPE

Abbildung 4 :

PROLAKTIN



CEA

GRUPPE

Abbildung 5 :

CEA

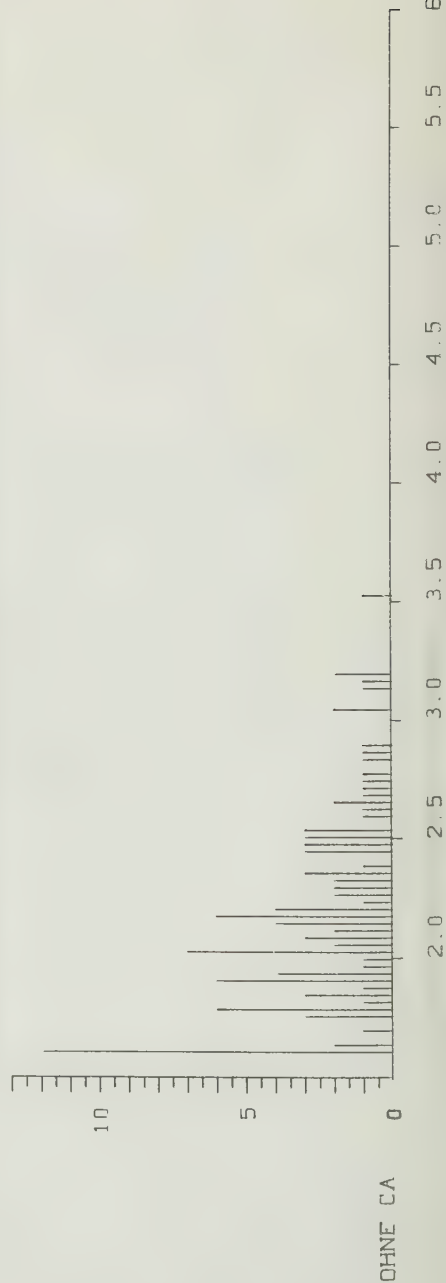


Tabelle III : Korrelationskoeffizientenmatrix der Gruppe KCA (kein Tumor festgestellt ; n = 110)

	Alter	ln(Prolaktin)	ln(CEA)	ln(AFP)	ln(HCG)	ln(beta-HCG)
Alter		-0,34	0,14	H	H	H
ln(Prolaktin)	++		-0,03	-0,05	-0,13	0,06
ln(CEA)	n.s.	n.s.		-0,02	0,11	0,18
ln(AFP)	H	n.s.	n.s.		H	H
ln(HCG)	H	n.s.	n.s.	H		H
ln(beta-HCG)	H	n.s.	n.s.	H	H	

Obere Dreiecksmatrix : Korrelationskoeffizienten

Untere Dreiecksmatrix : Signifikanzniveau -- n.s. : nicht signifikant
 + : Signifikanz auf 5 %-Niveau
 ++ : Signifikanz auf 1 %-Niveau

"H" : Ergebnisse siehe bei Hornstein

Tabelle IV : Korrelationskoeffizientenmatrix der Gruppe MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom; n = 74)

	Alter	ln(Prolaktin)	ln(CEA)	ln(AFP)	ln(HCG)	ln(beta-HCG)
Alter		-0,03	0,08	H	H	H
ln(Prolaktin)	n.s.		-0,17	0,03	0,07	-0,21
ln(CEA)	n.s.	n.s.		0,07	0,18	0,03
ln(AFP)	H	n.s.	n.s.		H	H
ln(HCG)	H	n.s.	n.s.	H		H
ln(beta-HCG)	H	n.s.	n.s.	H	H	

Legende siehe Tabelle III

Tabelle V : Korrelationskoeffizientenmatrix der Gruppen KCA und MCA
gemeinsam (n = 184)

Alter	ln(Prolaktin)	ln(CEA)	ln(AFP)	ln(HCG)	ln(beta-HCG)
ln(Prolaktin)					
ln(CEA)	-0,27				
ln(AFP)		0,17			
ln(HCG)		-0,13	-0,04		
ln(beta-HCG)			0,05	0,20	
	n.s.				0,11
	n.s.	n.s.		H	H
	n.s.	+	H		H
	n.s.	n.s.	H	H	

Legende siehe Tabelle III

Nachdem nun geklärt war, welche Korrelationen die Variablen untereinander aufwiesen, wurde im Anschluß der Versuch einer multifaktoriellen Betrachtung unternommen, d.h. der Informationsgehalt der Serenwerte mußte dargestellt werden, wenn man diese nicht einzeln, sondern in der Zusammenschau betrachtet. Mit dieser Verfahrensweise sollte also geklärt werden, ob und inwieweit die Wahrscheinlichkeit einer richtig gestellten Diagnose erhöht werden kann, wenn man statt einem Serenwert pro Patientin die Gesamtheit der fünf Informationen (= 5 Serenwerte) zur Diagnosestellung heranzieht.

Die schrittweise Diskriminanzanalyse stellte sich für diesen Zweck als das geeignetste Verfahren dar. Im ersten Schritt dieser Analyse wurde wiederum für jeden der fünf Serenparameter eine Varianzanalyse durchgeführt, deren Ergebnis für Prolaktin und CEA in Tabelle II schon aufgeführt ist. Als Prüfgröße F für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit bei 1 und 183 Freiheitsgraden galt wieder $F = 3,89$.

Mit der multivariaten Analyse, d.h. mit der Einbeziehung der verschiedenen Parameter in den Rechengang, veränderten sich auch die F-Werte der einzelnen Variablen, so daß sich nach Beendigung des Rechenprogrammes folgende F-Werte ergaben:

Zahl der einbezogenen Variablen :				
	1	2	3	4
Variable :	ln(HCG)	ln(Prolaktin)	ln(AFP)	ln(CEA)
F-Wert :	22,93	4,78	2,79	0,98

Entsprechend ihrer statistischen Unterscheidungsfähigkeit (gekennzeichnet durch den F-Wert) wurde als erste Variable HCG in den Rechengang eingeschleust;

anschließend wurde mittels einer Klassifikationsmatrix geprüft, welchen Einfluß die Variable für eine richtige Zuordnung zur Diagnose "Mamma-Carcinom" (MCA) beziehungsweise "Kein Mamma-Carcinom" (KCA) hat:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=110)	MCA (n=74)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung :				
KCA	89	36	125	80,9
MCA	21	38	59	51,4

Summe:	110	74	184	69,0
=====				

Prolaktin wurde in den nächsten Rechenschritt einbezogen; die Klassifikationsmatrix unter Berücksichtigung beider Parameter (HCG und Prolaktin) lieferte folgendes Ergebnis:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=110)	MCA (n=74)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung :				
KCA	88	34	122	80,0
MCA	22	40	62	54,1

Summe:	110	74	184	69,6
=====				

Mit der Einbeziehung der zweiten Variablen nahm somit der Fehler 1. Art, also daß Patientinnen fälschlicherweise dem Carcinom-Kollektiv zugeordnet wurden, leicht zu, während der Fehler 2. Art, also die falsch-negative Zuordnung, abnahm. Diese Tendenz verstärkte sich bei Einbeziehung der beiden Parameter AFP und CEA, wie die auf der Basis von allen vier Variablen erstellte Klassifikationsmatrix ausweist:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=110)	MCA (n=74)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung:				
KCA	83	30	113	75,5
MCA	27	44	71	59,5

Summe:	110	74	184	69,0
=====				

Mittels der oben geschilderten Methode (schrittweise Diskriminanzanalyse) lassen sich somit in dem vorgegebenen Kollektiv 59,5 % der Mamma-Carcinom-Patientinnen allein mit Hilfe von 4 Serenwerten "herausfiltern". In Betracht gezogen werden muß jedoch auch, daß Patientinnen ohne Krebs in 24,5 % der Fälle fälschlicherweise dem Mamma-Carcinom-Kollektiv zugerechnet wurden.

3. Aussagekraft der Serenparameter bei den Untergruppen
"Frauen vor der Menopause" - "Frauen in der Menopause"

Der Einfluß der Altersverteilung in den beiden Kollektiven KCA ("kein Carcinom festgestellt") und MCA ("histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom") war in Abschnitt III/2 nicht dargestellt worden. Dort war nur bei den für die Arbeit vorgegebenen 184 Patientinnen geklärt worden, mit welcher Sicherheit die Serenwerte einer Patientin auf ihre Zugehörigkeit zu einem der beiden Kollektive schließen ließen.

Es erhob sich nun die Frage, ob die relativ gute Trennung der Mittelwerte bei der Variablen Prolaktin (ausgedrückt im F-Wert in Tabelle II) nicht dadurch bedingt war, daß die Kollektive in ihrer Altersstruktur stark differierten - eine enge Korrelation Alter/Prolaktin konnte ja ebenfalls festgestellt werden. Im Hinblick vor allem auf die unterschiedliche Prolaktinausschüttung von Frauen vor und in der Menopause (11) wurden im folgenden Schritt die beiden Kollektive KCA und MCA jeweils nach ihrem Menopausenstatus unterteilt, was folgendes Bild ergab:

	vor Menopause		in Menopause		Summe	%
	Anzahl	%	Anzahl	%		
KCA	79	71,8	31	28,2	110	100
MCA	22	29,7	52	70,3	74	100
Summe:	101	54,9	83	45,1	184	100

=====

Damit ergab sich, daß der jeweilige Anteil der Frauen in den Kollektiven KCA und MCA bezüglich des

Menopausenstatus stark unterschiedlich war. Es mußte damit gerechnet werden, daß dieser Sachverhalt geeignet war, eine Sicherheit bei der Diagnosezuordnung vorzutäuschen, die real nicht gegeben war, sondern durch die erheblich differierende Altersverteilung zwischen den beiden Kollektiven erzeugt wurde. Um diesen möglichen Störfaktor zu eliminieren, schufen wir die Untergruppen "Frauen vor der Menopause" und "Frauen in der Menopause". Sie wurden wie in Abschnitt III/2 einer Varianzanalyse unterzogen und anschließend mittels einer schrittweisen Diskriminanzanalyse untersucht.

Der Rechengang wurde begonnen mit Frauen vor der Menopause ($n_{\text{Gesamt}} = 101$, $n_{\text{KCA}} = 79$, $n_{\text{MCA}} = 22$). Die Toleranzgrenze für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit betrug $F = 3,94$.

		Mittelwert	Standardabw.	F-Wert	Sign.-niv.
Alter	KCA	34,2	9,8	19,4	5 %
	MCA	44,2	7,6		
ln(Prolaktin)	KCA	2,1	0,5	1,9	n.s.
	MCA	2,0	0,7		
ln(CEA)	KCA	2,1	0,4	0,5	n.s.
	MCA	2,2	0,7		

Mit der multivariaten Analyse, d.h. mit der Zahl der in der schrittweisen Diskriminanzanalyse verwendeten Variablen, änderte sich der jeweilige F-Wert des entsprechenden Parameters:

Zahl der ein-
bezogenen

Variablen	:	1	2	3	4	5
Variable	:	ln(HCG)	ln(AFP)	ln(Prol.)	ln(beta- HCG)	ln(CEA)
F-Wert	:	4,34	1,83	2,26	0,30	0,20

Alle 5 Variablen konnten im Programm verwertet werden. Die Klassifikationsmatrix - erstellt auf der Basis aller fünf Parameter - lieferte folgendes Ergebnis:

Tatsächliche Gruppe	KCA(n=79)	MCA(n=22)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung :				
KCA	53	14	67	67,1
MCA	26	8	34	36,4

Summe:	79	22	101	60,4
=====				

Die Varianzanalyse der Frauen in der Menopause ($n_{\text{Gesamt}} = 83$, $n_{\text{KCA}} = 31$, $n_{\text{MCA}} = 52$) bot bei festgesetzter Toleranzgrenze für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit von $F = 3,96$ folgendes Bild:

		Mittel- wert	Standard- abw.	F-Wert	Sign.- niv.
Alter	KCA	58,6	8,2	1,6	n.s.
	MCA	61,1	8,8		
ln(Prolaktin)	KCA	1,8	0,6	0,1	n.s.
	MCA	1,8	0,6		
ln(CEA)	KCA	2,3	0,5	0,7	n.s.
	MCA	2,4	0,8		

Bei der schrittweisen Diskriminanzanalyse der Untergruppe "Frauen in der Menopause" gelangten nur drei der fünf angebotenen Parameter zur Auswertung; die durch die F-Werte ausgedrückte Trennschärfe erwies sich bei Prolaktin und beta-HCG als so ungenügend, daß sie im Programm nicht mehr verwertet werden konnte.

Die F-Wert-Veränderungen bei der multivariaten Analyse waren:

Zahl der ein-

bezogenen

Variablen	:	1	2	3
Variable	:	ln(HCG)	ln(AFP)	ln(CEA)
F-Wert	:	2,67	0,56	0,40

Klassifikationsmatrix (Frauen in der Menopause) auf

der Basis der drei verwendeten Parameter:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=31)	MCA (n=52)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung:				
KCA	19	25	44	61,3
MCA	12	27	39	51,9

Summe:	31	52	83	55,4
=====				

4. Die Serenparameter und die Variable "Alter" bei multivariater Betrachtung der Untergruppen

Mit der Unterteilung unserer beiden Kollektive KCA (kein Carcinom feststellbar) und MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom) in die zwei Untergruppen "Patientinnen vor der Menopause" und "Patientinnen in der Menopause" konnte der Informationsgehalt der Serenwerte realistischer beurteilt werden. Der zusätzliche Einfluß der Variablen "Alter" war noch nicht ermittelt worden. Er wurde durch zwei weitere schrittweise Diskriminanzanalysen dargestellt. Die Unterteilung in Untergruppen blieb erhalten.

Bei der Gruppe der Frauen vor der Menopause ergab sich folgendes Bild (Toleranzgrenze für 5 %-Irrtumswahrscheinlichkeit $F = 3,94$) :

Zahl der ein-
bezogenen

Variablen	:	1	2	3	4	5	6
Variable	:	Alter	ln(HCG)	ln(AFP)	ln(Prol)	ln(CEA)	ln(beta-HCG)
F-Wert	:	19,43	2,48	0,25	0,37	0,11	0,17

Alle sechs Variablen konnten für die Erstellung einer Klassifikationsmatrix verwendet werden:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=79)	MCA (n=22)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung:				
KCA	51	7	68	64,6
MCA	28	15	43	68,2

Summe:	79	22	101	65,3
=====				

Darstellung bei Frauen in der Menopause :

Vorgegeben waren wiederum alle sechs Variablen; für eine Auswertung erwiesen sich nur vier Variablen noch als verwertbar:

Zahl der ein-
bezogenen

Variablen	:	1	2	3	4
Variable	:	ln(HCG)	Alter	ln(CEA)	ln(AFP)
F-Wert	:	2,67	1,58	0,47	0,32

Klassifikationsmatrix auf der Basis der oben aufgeführten vier Parameter:

Tatsächliche Gruppe	KCA (n=31)	MCA (n=52)	Summe	% richtig zugeordnet

Zuordnung:				
KCA	16	23	39	51,6
MCA	15	29	44	55,8

Summe:	31	52	83	54,2
=====				

IV. Diskussion

1. Allgemeine Betrachtung zur statistischen Auswertung der Variablen

Für die vorliegende Arbeit konnten von 222 Patientinnen mit klinisch verdächtigem Brustbefund 184 Frauen als Grundgesamtheit berücksichtigt werden, die entsprechend dem jeweilig bioptisch erhobenen Befund in die Kontrollgruppe KCA (kein Anhalt für Mamma-Carcinom; $n = 110$ (59,8 %)) und in die Testgruppe MCA (histologisch verifiziertes Mamma-Carcinom; $n = 74$ (40,2%)) eingeteilt wurden. Es handelt sich im vorliegenden Fall um selektierte Daten, da ein gesundes Kontrollkollektiv nicht zur Verfügung stand. Dies beeinflusst die Wertigkeit der statistischen Analysen: Gegenstand der Untersuchung konnte nicht sein, ob im Sinne einer Vorsorgemaßnahme ein Screening mit Hilfe bestimmter Serenwerte möglich war; geklärt werden sollte, ob bei vorliegendem klinischen Verdacht dem Arzt eine Hilfestellung bei der Entscheidung "Brustkrebs ja/nein" angeboten werden kann.

Die Altersverteilung in beiden Kollektiven entsprach jeweils in etwa einer Normalverteilung (s. Abb. 3); eine Transformierung der Originalwerte erwies sich somit als überflüssig. Auffällig im Zusammenhang mit der Altersstruktur war, daß die Carcinom-Patientinnen überwiegend sehr viel älter ($\bar{x}_{MCA} = 56,1$ Jahre) waren als die Frauen im KCA-Kollektiv ($\bar{x}_{KCA} = 41,1$ Jahre) - bestätigt wurde hier nur der allgemein bekannte Sachverhalt, daß ein klinisch verdächtiger Brustbefund bei älteren Frauen eher ein Carcinom bedeutet. Der Umstand, daß sich nur 31 (28,2 %) der 110 KCA-Frauen, aber 52 (70,3 %) der MCA-Frauen in der

Menopause befanden, mußte zwangsläufig die Verteilung der Prolaktinspiegel in den beiden Kollektiven beeinflussen. Diese Einschätzung wird auch von anderen Autoren (33) geteilt.

Die Sekretion von Prolaktin wird außer durch den Menopausenstatus durch vielerlei Faktoren beeinflusst (10, 11, 23). Physiologische Ursachen wie Streß, Schlaf oder Koitus können eine vermehrte Sekretion bewirken; gleiches gilt für Medikamente wie Ovulationshemmer, Neuroleptika u.a.. Für die Wertung einer Serenbestimmung muß außerdem neben dem Menstruationszyklus ein circadianer Rhythmus der Sekretion in Rechnung gestellt werden (5). Zudem wird Prolaktin in Pulswellen von 1-2 Minuten Abstand von der Hypophyse abgegeben (25), wodurch bei ein und derselben Patientin mit einer relativ großen Streuung der Werte gerechnet werden muß. Bei der vorliegenden retrospektiven Studie konnten die Auswirkungen der einzelnen Störgrößen nicht mehr eruiert werden - eine exakte Medikamentenanamnese lag genauso wenig vor wie genaue Informationen über den jeweiligen Entnahmemodus von Serum. Bei den statistischen Berechnungen mußte somit zwangsläufig davon ausgegangen werden, daß Störfaktoren auf beide Kollektive gleichmäßig wirkten und sich so gegenseitig aufhoben.

Für die Einflüsse auf die CEA-Sekretion gilt Analoges : auch hier basieren die Berechnungen auf der nicht belegten Annahme, daß Störfaktoren beide Kollektive gleichmäßig beeinflussten. Das erwies sich als notwendig, da wir nicht mehr in Erfahrung bringen konnten, welche Patientinnen z.B. starke Raucherinnen waren (35) oder an gutartigen Erkrankungen des entodermal entstandenen Gewebes (35, 24) litten.

Eine statistische Auswertung der Serenwerte von Prolaktin und CEA hatte wie auch bei den anderen Variablen zur Voraussetzung, daß die Werte jeweils in angenäherter Normalverteilung vorlagen. Für die Variable Alter war das, wie oben beschrieben, der Fall; bei den Serenwerten sprachen jedoch schon die relativ hohen Schiefe-Indices (s. Tab. I) gegen diesen Sachverhalt. Die linksgipflige Anordnung der Serenparameter im Histogramm ließ sowohl in der Gruppe KCA als auch beim MCA-Kollektiv auf eine logarithmische Verteilung schließen. In dieser Annahme wurden wir durch die Aussage von Immich (20) bestärkt, daß nahezu alle quantitativen Daten in der Medizin erst dann normalverteilt sind, wenn man die Originalwerte logarithmiert. Dies gilt z.B. für Körperlänge, Blutzucker, SGOT, Kreatinin u.v.a.m. Nach logarithmischer Transformation der Serenwerte lag dann auch für Prolaktin und CEA eine angenäher- te Gaus' sche Verteilung vor, wie aus den Abbildungen 4 und 5 ersichtlich ist.

2. Die Bedeutung der Variablen im Einzelnen

Der Prolaktin-Mittelwert der Patientengruppe ohne Mamma-Carcinom lag mit $\bar{x}_{KCA} = 9,2$ ng/ml leicht über dem von unserem Labor festgelegten Normbereich von 4,0 - 9,0 ng/ml. Das ist möglicherweise unter anderem darauf zurückzuführen, daß in dieser Gruppe ein hoher Anteil von Frauen mit zystischer Mastopathie (n=49) war, bei denen im Vergleich mit einem gesunden Kollektiv mit höheren Serenwerten zu rechnen ist (3).

Im oberen Normbereich lag der Prolaktinmittelwert bei den Frauen mit Brustkrebs: $\bar{x}_{MCA} = 7,9$ ng/ml.

Das entspricht dem Mittelwert, den König (23) für ein gesundes Kollektiv angibt (Normbereich: 5-10 ng/ml). Frantz (11) fand bei einem Normbereich von 1-25 ng/ml für ein gesundes Kollektiv einen Mittelwert von $\bar{x} = 8,0$ ng/ml. Beim Vergleich der drei Mittelwerte muß allerdings bedacht werden, daß die Altersstruktur der betreffenden Kollektive nicht dargelegt worden war; die Identität der Mittelwerte der gesunden Kollektive mit dem unseres Carcinom-Kollektives könnte bei differierender Altersstruktur zufälligerweise koinzidieren. Man kann jedoch festhalten, daß ins Auge fallende Besonderheiten bezüglich des Normbereiches der Prolaktinwerte weder bei unserem KCA - noch bei unserem MCA-Kollektiv feststellbar sind.

Ein Mittelwertsvergleich bei unseren Kollektiven KCA und MCA wurde im Rahmen einer Varianzanalyse der transformierten Variablen (s.o.) unternommen. Prolaktin wies mit einem F-Wert von $F=5,82$ eine statistisch signifikante Trennung der Mittelwerte der beiden Kollektive auf dem 5 %-Niveau aus (s. Tab. II). Prolaktin schien somit als Indikator für Brustkrebs brauchbar zu sein.

In der multivariaten Analyse konnte die Variable Prolaktin aber die in sie gesetzte Hoffnung nicht erfüllen. Während allein mit der Variablen HCG 38 (51 %) der 74 Carcinom-Patientinnen erkannt wurden, erwies sich der zusätzliche Informationsgehalt als gering. Bei der Verwendung beider Parameter in der schrittweisen Diskriminanzanalyse konnten nur 40 (54 %) Frauen mit Brustkrebs korrekt identifiziert werden. Der Fehler erster Art (falsche Zuordnung zum Carcinom-kollektiv) nahm zudem bei Einbeziehung der Variablen

Prolaktin in den Rechengang leicht zu.

Wie bereits festgestellt, unterschieden sich unsere Kollektive hinsichtlich des Menopausenstatus stark. Um in dieser Beziehung vergleichbare Kollektive zu erhalten, teilten wir sie in jeweils zwei Untergruppen "Frauen vor der Menopause - Frauen in der Menopause" auf. Die Auswirkung auf die Bedeutung der Variablen Prolaktin war, daß diese in keiner Untergruppe mehr einen F-Wert erreichen konnte, der mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau eine Trennung der Mittelwerte der jeweils beiden Kollektive KCA und MCA gewährleistete. Eine klare Bewertung der Klassifikationsmatrizen war somit nicht mehr zu erzielen. Mit der Einbeziehung der Variablen "Alter" in die schrittweise Diskriminanzanalyse sanken die F-Werte in beiden Untergruppen noch weiter.

Es muß somit festgehalten werden, daß in dieser Untersuchung weder bei prämenopausalen noch bei postmenopausalen Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen mit Brustkrebs und Frauen mit gutartigen Brusterkrankungen festgestellt wurde. Dieses Ergebnis steht - bei vergleichbarer Größe der Kollektive - im Gegensatz zu einer neueren Untersuchung (38). Andere Arbeiten wiederum werden durch unser Untersuchungsergebnis bestätigt (Überblick bei: { 28 }). Die Fülle der Widersprüche läßt den Schluß zu, daß künftige Arbeiten zu diesem Thema an großen Kollektiven unter standardisierten Entnahmebedingungen durchgeführt werden müssen, wenn man die Bedeutung von Prolaktin bei der Krebsdiagnostik richtig einschätzen will. Das gilt sowohl für den Fall, daß Prolaktin allein, als auch für den Fall, daß es in Verbindung mit anderen Serenparametern getestet wird.

Ein Vergleich der CEA-Werte unserer Kollektive mit den von anderen Autoren bei verschiedenen Personengruppen ermittelten Werte ist problematisch : zum Zeitpunkt unserer Erhebung existierte für CEA noch kein internationaler Referenzwert, wie er z.B. für Prolaktin vorhanden ist. Die Ergebnisse der Analysen sind somit vom jeweiligen Radio-Immuno-Assay-Kit abhängig. In unserem Labor wurde der RIA-Kit der Firma Sorin Biomedica verwendet; als im Normalbereich befindlich wurden alle Werte angesehen, deren Meßgröße 10 ng/ml nicht überschritt (34).

Der Mittelwert unserer Kontrollgruppe KCA lag mit $\bar{x}_{KCA} = 9,8$ ng/ml an der oberen Grenze des Normbereiches. Da carcinomatöse Erkrankungen bei diesem Kollektiv ausgeschlossen worden waren, erhob sich die Frage, warum über 30 % der 110 Patientinnen (linksgipflige Verteilung!) CEA-Serum-Spiegel über 10 ng/ml aufwiesen. Die Ursache kann wohl nicht darin gesucht werden, daß in dem KCA-Kollektiv Patientinnen mit gutartigen Brusterkrankungen vertreten waren - bei Frauen mit den verschiedenen Formen der Mastopathie konnten bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine erhöhten CEA-Titer im Serum festgestellt werden (31). Die relativ große Zahl der erhöhten CEA-Werte muß wohl eher darauf zurückgeführt werden, daß im KCA-Kollektiv Patientinnen waren, die an nicht-carcinomatösen Erkrankungen, vor allem des entodermalen Systems, litten - eine Vermutung, die anhand der Krankengeschichten nur in wenigen Fällen bestätigt werden konnte. Andere Einflüsse, wie z.B. starkes Rauchen, konnten nicht überprüft werden.

Aus Tabelle I ist ersichtlich, daß die CEA-Mittelwerte des Kollektives KCA und des Test-Kollektives

MCA ($\bar{x}_{MCA} = 16,6$ ng/ml) erheblich differierten. Dies war bei den Medianen der beiden Gruppen (KCA: 8,5 ng/ml; MCA: 9,6 ng/ml) in weitaus geringerem Ausmaß der Fall. Die hohe Mittelwertsdifferenz konnte durch einen "Ausreißer" in der Gruppe MCA erklärt werden: Bei einer 59-jährigen Patientin mit einem metastasierenden Paget-Carcinom der linken Mamille war ein CEA-Serum-Wert von 320 ng/ml gemessen worden. Dieser Extremwert konnte aber nicht begründbar aus der Untersuchung ausgeschlossen werden und verzerrte somit den Mittelwert des MCA-Kollektives, der bei Eliminierung des "Ausreißers" mit $n=73$ Personen nur noch $\bar{x}_{MCA} = 12,4$ ng/ml betragen hätte.

Wie bei der Variablen Prolaktin mußten auch die CEA-Werte logarithmiert werden, um eine angenäherte Gaus'sche Verteilung zu erreichen. Die Werte ließen keine signifikante Korrelation zu anderen Variablen erkennen. Eine Varianzanalyse erbrachte einen F-Wert von $F = 4,43$, der eine statistisch signifikante Trennung der CEA-Mittelwerte aufzeigte. Isoliert betrachtet, schien CEA also für eine Tumordiagnostik zumindest nicht ungeeignet zu sein.

Der CEA-F-Wert von $F = 0,98$ bei der schrittweisen Diskriminanzanalyse läßt jedoch den Schluß zu, daß bei multifaktorieller Analyse der Serenparameter unserer Kollektive eine Einbeziehung der Variablen CEA in der Krebsdiagnostik nicht sehr viel weiter bringt. CEA versagte vor allem bei der Erwartung, zumindest Nicht-Carcinom-Patientinnen zu erkennen bzw. Frauen in diese Gruppe richtig einzuordnen : bei Einbeziehung der Variablen CEA in die multifaktorielle Analyse konnten nur noch 83 der 110 KCA-Patientinnen identifiziert werden; bei alleiniger Verwendung des Parameters HCG waren es noch 89 Patientinnen! Hier wurde eine Problematik der CEA-Bestimmung deutlich : es sind nicht nur bösar-

tige Tumoren, die den CEA-Spiegel erhöhen und daher ist es, wie bei anderen diagnostischen Tests, unbedingt erforderlich, den CEA-Wert in Zusammenhang mit den klinischen Befunden zu interpretieren. Untersuchungen zeigen zwar, daß die Spezifität - also die Fähigkeit, Gesunde zu erkennen - von CEA sehr gut sein kann (35); das bedeutet aber für die Tumordiagnostik, daß Genußmittelabusus (Starkes Rauchen, Alkohol) und bestimmte gutartige Krankheiten (gastrointestinale Leiden, Lungenemphysem, u.a.) vor einer Wertung des CEA-Spiegels auszuschließen sind.

Diese Faktoren konnten in der vorliegenden retrospektiven Studie aber nicht eliminiert werden. Nicht mehr faßbar gemachte Störgrößen können so mit Wahrscheinlichkeit dafür verantwortlich gemacht werden, daß die F-Werte in den Untergruppen "Frauen vor der Menopause/ Frauen in der Menopause" bei den Varianzanalysen soweit absanken, daß eine Aussage auf dem 5 %-Niveau nicht mehr getroffen werden konnte und die Bedeutung der CEA-Werte immer geringer wurde.

Die Schlußfolgerung dieser retrospektiven Untersuchung bezüglich des Carcino-Embryonic-Antigens muß somit lauten : Weitere Untersuchungen mit sehr viel größeren Kollektiven sind notwendig; bei diesen müssen vorher andere als die durch Carcinome bedingten Einflüsse auf den CEA-Spiegel weitgehend ausgeschlossen sein. Gründliche Anamnese und klinische Untersuchung sind somit Voraussetzung. Für eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen mit denen anderer Autoren muß weiterhin gefordert werden, daß baldmöglichst ein internationaler Referenzwert für CEA geschaffen wird. Nur bei Beachtung der obengenannten Prämissen kann entschieden werden, ob und wie weit CEA bei der Diagnostik von bösartigen Tumoren hilfreich sein kann. Das gilt auch und vor allem für den Fall, daß CEA-Werte in Kombination mit anderen Serenwerten untersucht wird, da sich CEA durch eine hohe Spezifität auszeichnet.

V. Zusammenfassung

Zur Diagnostik des Mamma-Carcinoms ist die Bestimmung von Prolaktin und CEA nach den vorliegenden Daten nicht geeignet. Weder die Forderung nach Sensitivität noch nach Spezifität konnte in der vorliegenden Untersuchung von einem der beiden Parameter auch nur annähernd befriedigt werden. Ein Carcinom-Screening erweist sich somit als ineffektiv, denn die Höhe der jeweiligen Serenwerte wird durch Störfaktoren beeinflusst, welche nicht ohne erheblichen Aufwand eliminiert werden könnten.

Literaturverzeichnis

1. Bandmann, H.J.; u.a. : Krebsvorsorge und Krebsfrüherkennung.
Urban und Schwarzenberg, München (1974)
2. Barrett, A.; Morgan, L.; Raggatt, P.R.; Hobbs, J.R. :
Bromocriptine in the treatment of advanced breast cancer.
Clinical Oncology 2 (1976) : 373
3. Bischoff, J.; Rebhab, E.-M.; Prestele, H.; Becker, H. :
Serumprolaktin und Anamnesevergleich bei Mammazysten und zystischer Mastopathie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) : 65
4. Bonnar, J.; Franklin, N.; Nott, P.N.; Mc Neilly, A.S. :
Effect of breast-feeding on pituitary-ovarian function after childbirth.
Brit. med. J. 4 (1975) : 82
5. Boyar, R.M.; Finkelstein, J.W.; Kapen, S.; Hellmann, L. :
Twenty-four hour prolactin (PRL) secretory patterns during pregnancy.
J. clin. Endocr. 40 (1975) : 1117
6. Cole, E.N.; England, P.G.; Sellwood, R.A.; Griffiths, K. :
Serum prolactin concentrations throughout the menstrual cycle of normal women and patients of recent breast cancer.
Europ. J. Cancer 13 (1977) : 677
7. Daniels, G.H.; Kourides, I.A.; Maloof, F. :
Breast cancer in the Forbes-Abright syndrome.
Acta endocr. 82 (1976) : 746

8. Falkson, H.C.; Van der Watt, J.J.; Portugal, M.A.; et al. :
Carcinoembryonic antigen in patients with breast
cancer.
Cancer 42 (1978) : 1308
9. Falkson, H.C.; Van der Watt, J.J.; Portugal, M.A.;
Schoeman, H.S.; Falkson, G. :
Role of plasma carcinoembryonic antigen in evalua-
ting patients with breast cancer treated with ad-
juvant chemotherapy.
Cancer Treat. Rep. 63 (1979) : 1303
10. Flückiger, E. :
Regulation der Prolaktin-Sekretion.
Gynäkologe 10 (1977) : 62
11. Frantz, A.G. :
Prolactin.
New Engl. J. Med. 298 (1978) : 201
12. Frischbier, H.J.; et al. :
Frühdiagnostik des Mammakarzinoms.
Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
13. Gold, P.; Freedman, S.O. :
Demonstration of tumor-specific antigens in human
colonic carcinomata by immunological tolerance and
absorption techniques.
J. exp. Med. 121 (1965) : 439
14. Gold, P.; Freedman, S.O. :
Specific carcinoembryonic antigens of the human
digestive system.
J. exp. Med. 122 (1965) : 467

15. Gold, P.; Shuster, J.; Freedman, S.O. :
Carcinoembryonic antigen (CEA) in clinical
medicine.
Cancer 42 (1978) : 1399
16. Goldenberg, D.M.; Pavia, R.A.; Hansen, H.J.; Vandevoorde, J.P. :
Synthesis of carcinoembryonic antigens in vitro.
Nature New Biol. 239 (1972) : 189
17. Haagensen, D.E.; Kister, S.J.; Vandevoorde, J.P.; Gates, J.P.;
Smart, E.K.; Hansen, H.J.; Wells, S.A. :
Evaluation of carcinoembryonic antigen as a plasma
monitor for human breast carcinoma.
Cancer 42 (1978) : 1512
18. Horrobin, D.F. :
Prolactin : Role in Health and Disease.
Drugs 17 (1979) : 409
19. Hwang, P.; Guyda, H.; Friesen, H. :
A radioimmunoassay for human prolactin.
Proc. nat. Sci. (Wash.) 68 (1979) : 1902
20. Immich, H. :
Medizinische Statistik.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1974)
21. Kemeter, P.; Friedrich, F.; Fulmek, R.; et al. :
Das Prolaktin der Frau.
Wien. klin. Wschr. 90 (1978) : 556
22. Kepp, R.; et al. :
Lehrbuch der Gynäkologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1980)
23. König, M.P. :
Physiologie und Pathophysiologie von Prolaktin.
Int. Pharmacopsychiat. 13 (Suppl. I) (1978) : 72

24. Lamerz, R.; Fateh-Moghadam, A. :
Carcinofetale Antigene II. Carcinoembryonales
Antigen (CEA).
Klin. Wschr. 53 (1975) : 193
25. Leighton, P.C.; Mc Neilly, A.S.; Chard, T. :
Short-term variation in blood-levels of prolactin
in women.
L. Endocr. 68 (1976) : 177
26. Mach, J.-P.; Pusztaszeri, G.; Dysli, M.; Kapp, F.; et al. :
Der radioimmunologische Nachweis des Carcino-Embryonic-
Antigens (CEA) im Plasma von Karzinompatienten.
Schweiz. med. Wschr. 103 (1973) : 365
27. Martin, F.; Martin, M.S. :
Demonstrations of antigens related to colonic cancer
in the human digestive system.
Int. J. Canc. 6 (1970) : 352
28. Nagasawa, H. :
Prolactin and human breast cancer : a review.
Europ. J. Cancer 15 (1979) : 267
29. Neville, A.M.; Laurence, D.J.R. :
Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen
(CEA) : The present position and proposals for future
investigation.
Int. J. Canc. 14 (1974) : 1
30. Neville, A.M.; Patel, S.; Capp, M.; Laurence, D.J.R.; et al. :
The monitoring role of plasma CEA alone and in asso-
ciation with other tumor markers in colorectal and
mammary carcinoma.
Cancer 42 (1978) : 1448

31. Opri, F.; Kirchner, H.; Mayfeld, K. :
Die Bedeutung des carcinoembryonalen Antigens (CEA)
bei den verschiedenen Formen der Mastopathie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 40 (1980) : 51
32. Ott, G.; et al. :
Standardisierte Krebsbehandlung.
Springer Verlag, Berlin (1974)
33. Parkes, D. :
Bromocriptine.
New Engl. J. Med. 301 (1979) : 873
34. Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (Ref. CEAK
and CEAK-M).
F. Sorin Biomedica S.p.a., Saluggia (1978)
35. Roche Collaborative Study : Data on file.
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel
36. Schmidt-Matthiesen, H.; et al. :
Gynäkologie und Geburtshilfe.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1979)
37. Steward, A.M.; Nixon, D.; Zamcheck, N.; Aisenberg, A. :
Carcinoembryonic antigen in breast cancer patients:
Serum levels and disease progress.
Cancer 33 (1974) : 1246
38. Stickel, R.; Steegmüller, K.W. :
Prolaktin und Mammakarzinom.
Tumordiagnostik 3 (1980) : 159
39. Tormey, D.C.; Waalkes, T.P.; Snyder, J.J.; Simon, R.M. :
Biological markers in breast carcinoma. III. Cini-
cal correlations with carcinoembryonic antigen.
Cancer 39 (1977) : 2397

40. Werder, K.v.; Rjosk, H.K. :

Prolaktin : Aktueller Wissensstand.

Monatskurse f.d. ärztl. Fortbildung 29 (1979) : 763

41. Wittermann, E.R. :

Prolactin : Klinische Bedeutung und Indikation der
quantitativen Bestimmung im Serum.

Scientia Bericht Nr. 13 (1978).

Herrn Professor Dr. med. K. G. Ober danke ich herzlichst für die Übernahme des Koreferates sowie für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Herr Dr. Hans Prestele vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Leiter: Prof. Dr. L. Horbach) unterstützte mich in dankenswerter Weise bei der Lösung statistischer Probleme dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H. Becker für die Überlassung des Themas und die stets sehr hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung und Abfassung der Arbeit sowie die hervorragende Betreuung während der Untersuchungen.

Lebenslauf

Name : Claus Heuschmid
geb. am : 29.02.1952
in : Lonsee/Alb-Donau-Kreis
Eltern : Max Heuschmid
Elfriede Heuschmid
Fam.stand : verheiratet; ein Kind
Ehefrau : Elke Wehnelt-Heuschmid

1958 - 1962 Volksschule in Karlsruhe

1962 - 1971 Gymnasium in Forchheim und Höchstadt/Aisch

1971 - 1972 Krankenpflegepraktikum mit anschließender
Tätigkeit im Städt. Klinikum Nürnberg (Psychiatrie)

1972 - 1974 Wehersatzdienst in Altenheimen in Diez/Lahn
und Frankfurt/Main

1974 - 1976 Studium der Sozialwissenschaften in Frankfurt/Main

1976 - 1982 Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Uni-
versität Erlangen-Nürnberg

Prüfungen: Ärztliche Vorprüfung 1978
Staatsexamen 1982

